Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Etkenler ve Çoğul İlaç Dirençli Patojenlerle İlişkili Faktörler

Causative Agents and Factors Associated With Multidrug Resistant Pathogens in Diabetic Foot Infections

Yahya Utlu[1], Okay Başak[1], Fürüzan Bozkurt-Kozan[2], M. Bülent Ertuğrul[3]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
[2]Adnan Menderes Üniversitesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nazlı-Selim Eren Kronik Yara ve İnfeksiyonları Bakım Ünitesi, Aydın, Türkiye
[3]Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalarda infeksiyona yol açan etkenlerin ve direnç oranlarının belirlenmesi ve çoğul ilaç dirençli (ÇİD) bakteri üremesi açısından risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Eylül 2016 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında kronik yara ve infeksiyonları bakım ünitesinde tedavisi tamamlanan 114 diyabetik ayak tanılı hastanın izlem formları retrospektif olarak değerlendirildi. Antibiyogram sonucuna göre, üreyen etken, Gram-negatif bir bakteriyse en az iki antibiyotik grubuna dirençli olması, enterokoksa penisilin grubuna dirençli olması, stafilokoksa metisiline dirençli olması halinde, ÇİD olarak kabul edildi. Aynı kültürde birden fazla etkenin ürediği durumlarda, etkenlerden birinin ÇİD olması değerlendirme için yeterli sayıldı.

Bulgular: Çalışmaya 73 (%64)'ü erkek 114 hasta dahil edildi. Hastaların 91 (%79.8) 'inde PEDIS sınıflamasına göre evre 3 ve 4 ayak infeksiyonu vardı. Yara yerlerinden alınan örneklerin 85 (%74.6)'inde üreme saptandı; bunların 11 (%12.9)'i ikili üreme şeklindeydi. Otuz beş (%36.4)'i Gram-pozitif ve 61 (%63.6)'i Gram-negatif olmak üzere toplam 96 mikroorganizma üredi. En sık infeksiyon etkenlerinden 24 (%25)'ü koagülaz-negatif stafilokoklar, 19 (%19.8)'u *Pseudomonas aeruginosa* ve 12 (%12.5)'si *Escherichia coli* idi. Alınan ilk yara yeri örneğinde üreyen tüm etkenler içinde ÇİD bakteri sayısı 46 (%47.9) idi. En sık izole edilen infeksiyon etkenlerinden ÇİD olanların oranı koagülaz-negatif stafilokoklar için %66.7, *P. aeruginosa* için %89.5 ve *E. coli* için %41.7 idi. ÇİD bakteri üremesiyle periferik arter hastalığı ($p\leq0.001$), hipertansiyon ($p\leq0.001$), polimikrobiyal üreme (p=0.023) ve hastane yatış öyküsü (p=0.026) arasında anlamlı

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to investigate the infecting agents and their resistance rates and to determine the risk factors with regard to growth of multidrug resistant (MDR) organisms in patients with diabetic foot infections.

Methods: Follow-up forms of 114 diabetic foot patients who had completed their treatments at the care unit for chronic wounds, and their infections between September 2016 and August 2017 were evaluated retrospectively. According to the antimicrobial susceptibility testing, Gram-negative organisms resistant to at least two antimicrobial category, enterococci resistant to penicillin group, or staphylococci resistant to methicillin were accepted as MDR. One MDR isolate was assumed sufficient for evaluation in case more than two organisms were isolated in the same culture.

Results: Of 114 patients who were included in this study, 73 (64%) were male. Ninety one (79.8%) of the patients had stage 3 and 4 foot infections according to the PEDIS classification. Microorganisms were isolated in 85 (74.6%) cultures taken from wound sites, and 11 (12.9%) of them were dual growth. A total of 96 organisms, 35 (36.4%) Gram-positives and 61 (63.6%) Gram-negatives, were isolated. The most frequent isolates were 24 (25%) coagulase-negative staphylococci, 19 (19.8%) *Pseudomonas aeruginosa* and 12 (12.5%) *Escherichia coli*. Among all isolates, 46 (47.9%) were MDR in the initial wound site cultures. MDR rates of the most frequently-isolated bacteria were 66.7% for coagulase-negative staphylococci, 89.5% for *P. aeruginosa* and 41.7% for *E. coli*. Growth of an MDR pathogen was significantly associated with peripheral arterial disease ($p\leq0.001$), hypertension ($p\leq0.001$), polymicrobial growth (p=0.023) and history

ORCID iDs of the authors: Y.U 0000-0002-0175-2904; O.B. 0000-0003-4669-3976; F.B.K. 0000-0002-4090-3971; M.B.E. 0000-0002-6372-6680

Cite this article as: Utlu Y, Başak O, Bozkurt-Kozan F, Ertuğrul MB. [Causative agents and factors associated with multidrug resistant pathogens in diabetic foot infections]. *Klimik Derg.* 2019; 32(1): 84-9. Turkish.

V. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu (3-6 Mayıs 2018, İzmir)'nda bildirilmiştir.
Presented at the V^th National Symposium on Diabetic Foot Infections (3-6 May 2018, İzmir).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Yahya Utlu, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
E-posta/E-mail: yahyautlu@gmail.com

(Geliş / Received: 4 Eylül / September 2018; Kabul / Accepted: 20 Ekim / October 2018)
DOI: 10.5152/kd.2019.18

bir ilişki mevcuttu. ÇİD bakteri üremesiyle osteomyelit arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmadı (*p*=0.052).
Sonuçlar: Çalışmaya alınan her dört hastadan üçünde ilk derin doku kültüründe bakteri üremiştir. En sık izole edilen infeksiyon etkenlerinden ÇİD olanların oranları, benzer çalışmalarda saptanan en yüksek oranlar arasındadır. Antibiyotiklere karşı gelişen direnç tüm dünyada insan yaşamını tehdit eden önemli bir sorundur ve çalışmamızda da görüldüğü gibi bu tehdit diyabetik ayak infeksiyonları için de belirgindir. *Klimik Dergisi 2019; 32(1): 84-9.*

Anahtar Sözcükler: Diyabetik ayak, ilaç direnci.

of hospitalization (*p*=0.026). However, its association with osteomyelitis was not found to reach a significant level statistically (p=0.052).
Conclusions: Out of every four patients, three yielded an organism in their initial deep tissue cultures. Of the most frequently-isolated infections, MDR rates were among the highest rates in similar studies. Resistance to antibiotics is a major problem that threatens human life throughout the world, and as we have seen in our study, this threat is also apparent for diabetic foot infections.
Klimik Dergisi 2019; 32(1): 84-9.

Key Words: Diabetic foot, drug resistance.

Giriş

Diyabetin en sık ve ciddi komplikasyonlarından biri olan ayak ülserleri, hastaların %12-25'inde, yaşamlarının herhangi bir döneminde gelişebilmektedir (1,2). Diyabetik ayak ülserlerinin yaklaşık %15-20'si ampütasyonla sonuçlanmakta ve bu ampütasyonların yarısından fazlasında infeksiyon suçlanmaktadır (3,4). Diyabetik ayak infeksiyonunun prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biri, infeksiyonun çoğul ilaç dirençli (ÇİD) etken tarafından oluşturulmasıdır (5).

Diyabetik ayak infeksiyonlarında etken olabilecek mikroorganizmaların türü, belirli faktörlerden yola çıkılarak tahmin edilebilmektedir (3). Yüzeyel ve hafif infeksiyonlarda etken olarak daha çok Gram-pozitif bakteriler görülürken, ileri evre ayak infeksiyonlarında Gram-negatiflerin görülme sıklığı artar. Ayrıca gangrenle seyreden infeksiyonlar için mutlaka anaerop etkenler de akılda tutulmalıdır (6). Özellikle ileri evre ayak infeksiyonlarında, Gram-pozitif/negatif ve anaerop etkenlerle polimikrobiyal üreme olarak karşılaşılabilir (5). Üstelik bu etkenlerin birlikteliği, biyofilm ve direnç gelişimi açısından da çok önemlidir (7). Son yıllarda yapılan çalışmalar, ayak infeksiyonlarından izole edilen etkenler arasında coğrafi bölgelere göre farklılıklar olabileceğini göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da Gram-pozitifler en sık rastlanılan etkenlerken ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) önemli bir sorunken, ülkemizinde içinde yer aldığı ılıman iklim bölgelerinde Gram-negatifler ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa* daha sık karşılaşılan etkenlerdir (8,9).

İçinde bulunduğumuz dönem, özellikle sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonlarda etkenlerin antibiyotiklere direnç geliştirmeleri nedeniyle, tedavide önemli sorunların olduğu bir dönemdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetik ayak infeksiyonlarında da ÇİD etkenlerde artış görüldüğü bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde izole edilen ilk vankomisine dirençli *S. aureus* suşunun diyabetik ayak infeksiyonu nedeniyle tedavi edilen bir hastadan izole edilmiş olması, bu hastaların ÇİD etkenler için önemli bir kaynak olduklarını da göstermektedir (10). Özellikle, hastanın daha önce aynı yara için antibiyotik tedavisi almış veya hastanede yatmış olması, hastanede ikincil infeksiyon atağı geçirmiş olması ve osteomyelit varlığı, ÇİD bakteriler için başlıca risk faktörleri olarak belirlenmiştir (11,12).

2012 yılında Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)'nin ortak girişimiyle bir araya gelen bir grup uzman, bir bakterinin üç veya daha fazla antimikrobiyal ajan kategorisindeki en az bir ajana edinsel olarak duyarlı olmamasını, ÇİD ("multidrug resistant", MDR) olarak tanımlamıştır (13). Bundan önce literatürde Gram-negatif bakteriler için yaygın olarak kullanılan ÇİD bakteri tanımı ise bakterinin normalde duyarlı olduğu, farklı gruptan iki veya daha fazla sayıda antibiyotiğe dirençli olması şeklindedir (14-18).

Bu çalışmada diyabetik ayak infeksiyonu olan olgularda infeksiyona yol açan etkenlerin ve direnç oranlarının belirlenmesi ve ÇİD bakteri üremesi açısından risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin 1 Eylül 2016'da açılan Nazlı-Selim Eren Kronik Yara ve İnfeksiyonları Bakım Ünitesi'ne 31 Ağustos 2017 tarihine kadar ilk bir yıllık dönemde başvuran hastalar alınmıştır. Bir yıllık dönem içinde yara bakım tedavisi tamamlanmış ve verilerine eksiksiz olarak ulaşılan 114 hastanın klinik mikrobiyoloji laboratuvarı sonuçları, hastane bilgi sistemi ve üniteye başvuran hastalar için doldurulan "Diyabetik Ayak İzlem Formu" üzerinden retrospektif olarak araştırılmıştır.

Çalışmamızda, aynı yara için elde edilen ilk derin doku kültürü sonucu değerlendirmeye alınmıştır. İzole edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanıp, antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir. Kültür alma ve laboratuvara ulaşma koşullarının uygun olmaması gibi nedenlerden ötürü anaerop kültürler yapılmamıştır.

Çalışmamızda, antibiyogram sonucuna göre, üreyen etken Gram-negatif bir bakteriyse en az iki antibiyotik grubuna dirençli olması, enterokoksa penisilin grubuna dirençli olması, stafilokoksa metisiline dirençli olması halinde, ÇİD olarak kabul edilmiştir. Aynı kültürde birden fazla etkenin ürediği durumlarda, etkenlerden birinin ÇİD olması değerlendirme için yeterli sayılmıştır.

Osteomyelit tanısı için varsa ilk olarak ampütasyon materyalinin patoloji sonucu değerlendirilmiştir; yoksa manyetik rezonans görüntüleme sonucu raporu veya radyoloji konsültanlarının da katıldığı haftalık kronik yara bakımı konseyi kararı dikkate alınmıştır. Periferik arter hastalığı (PAH) tanısı için konvansiyonel ve/veya manyetik rezonans anjiyografi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların yaraları PEDIS infeksiyon evrelemesine göre evre 1-2 hafif, evre 3-4 ağır infeksiyon şeklinde sınıflandırılmıştır (19). Ampütasyon seviyeleri açısından ameliyat epikrizleri değerlendirilerek, ayak bileği altı ampütasyonlar minör ampütasyon olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programından yararlanılmıştır. Tanımlayıcı bilgiler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde olarak, sürekli değiş-

kenler içinse ortalama ve standard sapma olarak verilmiştir. Gruplar arası farklılıklar kategorik değişkenler için χ^2 analiziyle yorumlanmıştır. İleri istatistiksel yöntem olarak çoklu lojistik regresyon modeli kurulmuştur. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan bağımsız değişkenler, ÇİD etken üremesiyle ilişkilerini saptamak için kurulan çok değişkenli analiz modeline dahil edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 73 (%64)'ü erkek, 114 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 59.3±11.7 olan hastaların 91 (%79.8)'i PEDIS infeksiyon sınıflamasına göre evre 3-4 olup, 66 (%57.9)'sında osteomyelit, 73 (%64)'ünde ise PAH bulunmaktaydı. Hastaların 95 (%83.3)'inin geçmişte hastanede yatış öyküsü vardı ve 90 (%78.9)'ı başvuru nedeni olan diyabetik ayak infeksiyonu nedeniyle önce başka bir merkeze başvurmuş, ardından kronik yara ve infeksiyonları bakım ünitesine sevk edilmişti. Yara yerlerinden alınan örneklerin 85 (%74.6)'inde üreme saptandı; 29 (%25.4)'unda ise üreme olmadı. Kültür-pozitif örneklerin 11 (%12.9)'inde iki etken birden üredi. Üreyen toplam 96 mikroorganizmanın 35 (%36.4)'i Gram-pozitif, 61 (%63.6)'i Gram-negatif bakterilerdi. En sık infeksiyon etkenlerinden 24 (%25)'ü koagülaz-negatif stafilokoklar, 19 (%19.8)'u *Pseudomonas aeruginosa* ve 12 (%12.5)'si *Escherichia coli* idi. *S. aureus*, 4 (%4.1) örnekte üredi ve hepsi metisiline duyarlıydı. Alınan ilk yara yeri örneğinde üreyen tüm etkenler içinde ÇİD bakteri sayısı 46 (%47.9) idi (Tablo 1).

Kültürde üreme olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, olgunun osteomyelit olması, üremeyi olumlu yönde etkileyen tek değişkendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.037). ÇİD etken üremesiyle PAH ($p\leq0.001$), hipertansiyon ($p\leq0.001$), polimikrobiyal üreme (p=0.023) ve hastane yatış öyküsü (p=0.026) arasında ikili ilişki analizlerinde (χ^2 testi) anlamlı bir ilişki vardı. ÇİD bakteri üremesiyle osteomyelit arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde değildi (p=0.052). ÇİD bakteri üremesiyle ilişkili tüm faktörler ve bazı ilişkisiz faktörlerin lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 2'de gösterildi. Sigara kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, başka merkezden sevk, diyabet ve diyabetik ayak yarasının süresi, eritrosit sedimantasyon hızı, PEDIS infeksiyon evresi ve ampütasyon durumları, ÇİD bakteri üremesiyle ilişkili değildi ($p>0.05$).

Tablo 1. Alınan İlk Derin Doku Kültürlerinde Üreyen Bakterilerin ve Çoğul İlaç Dirençli Olanların Dağılımı

Bakteriler	Etken (n=96)		Çoğul İlaç Dirençli (n=46)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Gram-pozitif bakteriler	35	(36.4)	16	(45.7)
Staphylococcus aureus	4	(4.1)	-	-
Koagülaz-negatif stafilokoklar	24	(25)	16	(66.7)
Streptococcus spp.	6	(6.3)	-	-
Enterococcus spp.	1	(1)	-	-
Gram-negatif bakteriler	61	(63.6)	30	(49.2)
Escherichia coli	12	(12.5)	5	(41.7)
Klebsiella pneumoniae	4	(4.2)	1	(25)
Pseudomonas aeruginosa	19	(19.8)	17	(89.5)
Acinetobacter spp.	5	(5.2)	1	(20)
Enterobacter spp.	3	(3.1)	3	(100)
Proteus spp.	11	(11.5)	1	(9.1)
Diğer	7	(7.3)	2	(28.6)

İrdeleme

Çalışmamızın yapıldığı Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nazlı-Selim Eren Kronik Yara ve İnfeksiyonları Bakım Ünitesi ülkemizdeki konuyla ilgili nadir ünitelerden biridir. Ünite 12 yataklı yatan hasta bölümü ve (kronik yara polikliniği şeklinde çalışan) bir gündüz bakım bölümüne sahiptir. Üniteye her gün ortalama 5 yeni diyabetik ayak sorunu olan hasta başvurmaktadır. Hastalar sadece hastaneye yakın çevre bölgelerden değil, ülkenin her yerinden, hatta yurt dışından da gelmektedirler ve hastalarımızın önemli çoğunluğu (%78.9) daha önce başka merkezde tedavi edilirken ya sorunu çözülememiş ya da majör ampütasyon önerilmiş hastalardır. Bu nedenle hastalarımızın %79.8'ini ağır infeksiyonu olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan her dört hastadan üçünde ilk yara yeri kültüründe bakteri üremiş ve bunların neredeyse yarısı ÇİD bakteriler olarak bulunmuştur.

Bugün tüm dünyada antibiyotiklere dirençli bakteriler önemli bir sorun olarak görülmektedir. Konuyla ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü 2001 yılında Küresel Antimikrobiyal Direnç Mücadele Stratejisi başlıklı bir raporu ve 2014 yılında da direncin ulusal ve uluslararası gözetimiyle ilgili ilk küresel sürveyans raporunu yayımlamıştır (20). ABD'de her yıl 2 milyon kişinin ÇİD bakterilerle infekte olduğu ve bunların en az 23 bininin ölümle sonuçlandığı, Avrupa'da ise bu sayının yaklaşık 25 bin olduğu bildirilmektedir (21,22). Bu küresel sorunun bir parçası da elbette diyabetik ayak infeksiyonlarındaki etkenlerin giderek dirençli hale gelmesidir. Antibakteriyel direncin artmakta olduğu günümüzde diyabetik ayak infeksiyonlarının nasıl yönetilmesi gerektiği konusunda uyarılar da artmaktadır (23). Yakın zamanda Hindistan kaynaklı bir çalışmada diyabetik ayak infeksiyonlarında özellikle enterik Gram-negatif bakterilerde (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* vb.) ÇİD bakteri oranlarının %60-70 düzeyinde olduğu, *P. aeruginosa* için ise oranın %50'ye yaklaştığı bildirilmiştir (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise diyabetik ayak infeksiyonu etkenlerinde ÇİD bakteri oranı değişiklik göstermektedir. Örneğin Kandemir ve arkadaşları (12) tarafından 73 hastadan alınan örneklerde üreyen 104 etkenin 42 (%40)'sinde ÇİD mikroorganizma saptanmıştır. Çok merkezli başka bir çalışmada bu oran %33 olarak bulunmuştur (11). Aysert-Yıldız ve arkadaşları (25) ise bu oranı %24.1 şeklinde bildirmişlerdir. 2018'de Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından düzenlenen V. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu (UDAİS V)'nda sunulan birçok bildiride bu konu üzerinde durulmuştur (26-30). Ülkemizde bir büyük merkez tarafından yapılan sürveyans çalışmasında Gram-negatif bakteriler arasında ÇİD olanların oranı

Tablo 2. Çoğul İlaç Dirençli Bakteri Üremesiyle İlişkili Tüm Faktörler ve Bazı İlişkisiz Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (n= 85)

ÇİD Bakteri Üremesiyle İlişkisi Araştırılan	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
Kategorik Değişkenler	"Odds" Oranı (%95 GA)	*p*	"Odds" Oranı (%95 GA)	*p*
Polimikrobiyal üreme	8.500 (1.035-69.820)	0.046	14.4 (1.277-162.367)	0.031
Periferik arter hastalığı	6.074 (2.270-16.253)	≤0.001	3.3 (1.024-10.869)	0.045
Hipertansiyon	5.091 (1.998-12.974)	≤0.001	3.5 (1.145-11.125)	0.028
Hastaneye yatış öyküsü	3.981 (1.115-14.206)	0.033	6.3 (1.205-33.480)	0.029
Osteomyelit	2.429 (0.982-6.008)	0.052	2.8 (0.911-8.690)	0.072
PEDIS (infeksiyon evre 3-4)	(0.707-6.396)	0.179		
Sevk (başka merkezden)	(0.651-5.098)	0.253		
Sigara kullanımı	(0.290-1.652)	0.407		
Majör ampütasyon (yeni)	(0.416-7.240)	0.449		
Kronik böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dakika/1.73 m^2)	(0.336-2.475)	0.857		

ÇİD: çoğul ilaç dirençli, GA: güven aralığı, GFR: glomerüler filtrasyon hızı.

%31, MRSA ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MRKNS) oranları ise sırasıyla %29 ve %72 olarak bulunmuştur (29). Yine UDAİS V'teki bir sunumda stafilokoklarda metisilin direnci %80 olarak bildirilmiştir (30). Diğer bir çalışmada ise bildirilen MRSA ve MRKNS oranları %18 ve %71'dir (26). Bizim çalışmamızdaki ÇİD bakteri oranı %47.9'dur ve bugüne kadar ülkemizde bildirilen en yüksek oranlardan biridir.

Diyabetik ayak infeksiyonlarında genel olarak en sık karşılaşılan etkenler, stafilokoklar ve Gram-negatif çomaklar olup bunların prevalansları değişebilir (8,31-34). Hafif-orta infeksiyonlarda Gram-pozitif bakteriler baskınken, ciddi infeksiyonlarda Gram-negatif bakterilerin ön plana çıktığı bilinmektedir (12). Aynı zamanda ılıman iklim ve dini ritüellere bağlı olarak ayak kuruluğunun tam sağlanamadığı Asya ve Afrika ülkelerindeki çalışmalarda Gram-negatif bakterilerin daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (33,34). Ülkemizde yapılan birçok çalışma sonuçları da bu verilerle uyumludur (7,26,27,35-37). Yakın zamanda ülkemizde yapılan çok merkezli iki çalışmada, Gram-negatif bakterilerin oranı %60 ve %56.1 iken, Gram-pozitif bakteriler %36 ve %33.9 olarak bildirilmiştir (38,39). Buna karşın 2000-2014 yılları arasında Türkiye kaynaklı 28 çalışmanın sonuçlarının incelenerek, diyabetik ayak infeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların dağılımının 5 yıllık dönemler arasındaki değişimini değerlendiren sistematik bir derlemede ise Gram-negatiflerin oranı %53.7 iken Gram-pozitiflerin oranı %45.8 olarak bulunmuş ve araştırıcılar beşer yıllık dönemleri karşılaştırdıklarında Gram-pozitif etkenlerin yıllar içinde arttığını, Gram-negatiflerin ise azaldığını bildirmişlerdir (8). Çalışmamızda ise Gram-negatif etkenler %63.6 gibi yüksek bir oranda bulundu. Bu durumun nedeni hastalarımızın dörtte üçünün evre 3 ve 4 ağır ayak infeksiyonu olan hastalardan oluşması olabilir. Bunun dışında, çalışmamızda en sık izole edilen bakteriler KNS'lerdir ve bu etkenler cilt florasından kaynaklanan kontaminan bakteriler olarak düşünülse de, uygun koşullarda alınan örneklerde üremediklerinden etken olarak kabul edilmişlerdir. Çünkü kliniğimize başvuran her hastadan, tedavi öncesi klinik gereklilik halinde mikrobiyolojik değerlendirme için yalnızca derin doku kültürleri alınmakta, yüzeyel sürüntü yöntemiyle örnek alımı yapılmamaktadır. Ülkemiz ve çevre ülkelerden KNS oranlarını %15-20'lerde bildiren çalışmalar bulunmaktadır (7,28,31,40). Yukarıda söz edilen sistematik derlemede, *S. aureus* oranları ilk 5 yıldaki ortalama %29 seviyesinden, 2010-2014 arasındaki dönemde ortalama %18'e gerilemiştir. KNS'lerin ise, %2 olan oranları %11 seviyesine kadar yükselmiş ve metisilin direnci *S. aureus* için %27.2 iken, KNS'ler için %51.1 olarak bulunmuştur (8). Biz diyabetik ayak infeksiyonları etkenleri arasında gittikçe azalan stafilokok oranlarının, aynı zamanda *S. aureus*'tan KNS'lere doğru değiştiğini de düşünüyoruz. Son yıllarda diyabetik ayak infeksiyonu olan hastaların yara kültürlerinde *S. aureus* üremesini %10 ve altında bildiren yayınlar mevcuttur (7,27-29,35). Çalışmamızın etkenlerle ilgili en dikkat çekici sonucu da *S. aureus* üremesinin yalnızca %4.1 olması ve hepsinin de metisiline duyarlı olmasına karşın, KNS oranının %25 ile ilk sırada olması ve metisiline direnç oranının bu grupta %66.7 gibi oldukça yüksek oranda olmasıdır. Tüm bu araştırmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları metisilin direncinin esas sorun teşkil ettiği grup olarak KNS'leri öne çıkarmaktadır. Diyabetik ayak infeksiyonlarındaki KNS sıklık ve direnç oranlarındaki artışın en önemli sebebinin, hastaların öykülerinde olan çok yüksek oranlardaki hastane yatışı (bizim çalışmamızda yaklaşık %80) ve antibiyotik kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yıllar içerisinde hastaneyle teması artan bu kronik hasta gruplarında dirençli hastane etkenlerinin daha sık görüleceğini söyleyebiliriz.

Konuyla ilgili çalışmaların genel bir değerlendirmesi yapıldığında, diyabetik ayak infeksiyonlarında dirençli etkenler için faktörler, önceden ampütasyon öyküsü olması, son bir ay içinde antibiyotik kullanımı, aynı yara için yeniden hastaneye yatma ya da uzun hastanede yatış, hastanede ikincil infeksiyon atağı geçirilmiş olması ve osteomyelit sayılabilir (11,12,41,42). Bizim çalışmamızda da hastanede yatış öykü-

süyle ÇİD bakteri üremesi arasında ilişki vardı; bu ilişki osteomyelit olmasıyla ancak sınırda bir anlamlılık gösteriyordu. Bunun dışında birden fazla etken üremesi ve PAH olmasını ÇİD etken için istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Yeni yayımlanmış bir çalışmada da PAH, hem ÇİD etken hem de ampütasyon açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir (25). Tüm bu çalışmalarda farklı faktörler, ÇİD bakteri üremesi için birer risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bunun nedeni, her çalışmanın farklı çalışma gruplarına ve farklı metodolojiye sahip olması olabilir. Kliniğimizin hasta profilinin hemen hepsi daha önce başka merkezlerde tedavi gören, ileri evre ve komplike hastalardan oluşmaktadır ve çalışmamızın genel popülasyonu yansıtmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızın önemli eksikliği, bu etkenlerin biyofilm üretip üretmediklerinin araştırılmamış olmasıdır. Merkezimizde 2013-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada infekte diyabetik ayak ülserlerinden alınan kültür örneklerinden izole edilen en sık etkenler, *Pseudomonas* spp. (%20), KNS'ler (%19) ve *E. coli* (%17) olmuştur (7). Aynı çalışmada biyofilm oluşumunun en fazla olduğu izolatların *Pseudomonas* spp. (%93.7) ve KNS'ler (%86.6) olduğu belirtilerek, bu bakterilerin direnç geliştirme potansiyellerine dikkat çekilmiştir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise diyabetik ayak infeksiyonlarında biyofilm oluşumuyla ilişkili en anlamlı değişken, yaklaşık 4 kat etkiyle ÇİD mikroorganizmaların üremesi olarak belirlenmiştir (43). Biyofilmle ilişkili diğer durumlar (ki bu değişkenler aynı zamanda ÇİD bakteri gelişimine de neden olan değişkenlerdir), son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ay içinde tekrarlayan diyabetik ayak infeksiyonu, ampütasyon ve son 3 ayda aynı taraf ayak lezyonu için hastanede yatış öyküsü olmasıdır (36). Daha önce merkezimizde yapılan çalışmadaki en sık 3 etken değişmemiş; hatta KNS'lerin oranı, yukarıda bahsettiğimiz nedenlere bağlı olarak daha da artmış gözükmektedir. Bizim çalışmamızdaki etken sıklıklarının benzer oranlarda olması, yüksek ÇİD bakteri oranı ve çalışmamızda tespit edilen polimikrobiyal üremeyle ÇİD bakteri üremesi arasındaki ilişki, bu etkenlerin de biyofilm üretimi açısından değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Sonuç olarak, ÇİD bakterilerin, çalışmamızda bulduğumuz %49.7'lik oranı, bu konuda yapılan çalışmalarda bulunan en yüksek direnç oranlarından biridir ve konuyla ilgili acil politikalar geliştirilmesi gerektiği konusunda uyarıcıdır. Ayrıca çalışmamızla ülkemizde ciddi diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalardaki Gram-pozitif etken profilinin *S. aureus*'tan KNS'lere doğru değiştiği bir kez daha gösterilmiştir.

Çıkar Çatışması
Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005; 366(9498): 1725-35. **[CrossRef]**
2. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20(Suppl. 1): S56-64.
3. Ertuğrul MB. Diyabetik ayak infeksiyonunda medikal tedavi. *TOTBİD Derg*. 2015; 14: 404-412.
4. Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: our population has changed, but our methods have not. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5(6): 1591-5. **[CrossRef]**
5. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, *et al*. Diyabetik ayak yarası ve infeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal uzlaşı raporu. *Klimik Derg*. 2015; 28(Suppl. 1): 2-34.
6. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, *et al;* Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12): e132–73.
7. Öztürk ŞB, Ertuğrul MB, Çörekli E. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında etken bakteriler ve biyofilm oluşturma oranları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2017; 47(1): 33-8.
8. Ertuğrul MB, Uyar-Güleç G, Baktıroğlu S, Çörekli E, Türe M. Diyabetik ayak infeksiyonu etkenlerinin yıllara göre dağılımı: değişim var mı? *Klimik Derg*. 2017; 30(1): 27-31.
9. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(6): 871-8. **[CrossRef]**
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51(26):565-7.
11. Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, *et al*. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(9): 2345-52. **[CrossRef]**
12. Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect*. 2007; 54(5): 439-45. **[CrossRef]**
13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al*. Multidrug-resistant, extensively drugresistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3): 268-81. **[CrossRef]**
14. Gür D. Hastane infeksiyonu etkeni çoklu dirençli gram-negatif mikroorganizmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*. 2003; 7(3): 111-7.
15. Ortega B, Groeneveld AB, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25(10): 825-31. **[CrossRef]**
16. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(Suppl. 2): S43-8.
17. Öztürk R. Çoklu ilaç dirençli Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia ile oluşan infeksiyon hastalıklarında antimikrobik tedavi. *Ankem Derg*. 2008; 22(Suppl. 2): 36-43.
18. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control*. 2006; 34(5 Suppl. 1): S29-37.
19. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, *et al*. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28(Suppl. 1): 163-78.
20. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [İnternet]. Geneva: World Health Organization [erişim 1 Eylül 2018]. https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/.
21. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [İnternet]. Atlanta: Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services [erişim 1 Eylül 2018]. https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf.
22. The Bacterial Challenge: Time to React [İnternet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control [erişim 1 Eylül 2018]. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/

publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.

23. Nelson SB. Management of diabetic foot infections in an era of increasing microbial resistance. *Curr Infect Dis Rep.* 2009; 11(5): 375-82. **[CrossRef]**
24. Xavier W, Sukumaran MT, Varma AK, Kumar H, Chellan G. Emergence of multi drug resistant bacteria in diabetic patients with lower limb wounds. *Indian J Med Res.* 2014; 140(3): 435 - 7.
25. Aysert Yıldız P, Özdil T, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Hızel K. Peripheral arterial disease increases the risk of multidrug-resistant bacteria and amputation in diabetic foot infections. *Turk J Med Sci.* 2018; 48(4): 845-50. **[CrossRef]**
26. Kandemir FÖ, Akdoğan T, Şahinoğlu MS, Evik G, Şahin-Horasan E. Diyabetik ayak konsey hastalarımızda ayak enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmalar ve direnç oranları [Özet]. *In: V. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu* (3-6 Mayıs 2018, Selçuk, İzmir) *Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2018: 81-2.
27. Öztürk G, Akman D, Kıran P, *et al.* Kliniğimizde izlenen diyabetik ayak infeksiyonlarının değerlendirilmesi [Özet]. *In: V. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu* (3-6 Mayıs 2018, Selçuk, İzmir) *Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2018: 126-7.
28. Solak-Grassie S, Gözütok F, Coşkun B, Özbalıkçı-Karaman S. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda üreyen mikroorganizmalar, direnç durumu ve ampirik başlanılan antibiyotiklerin uygunluğunun değerlendirilmesi [Özet]. *In: V. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu* (3-6 Mayıs 2018, Selçuk, İzmir) *Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2018: 107-8.
29. Şahin M, Kurt AF, Sürme S, *et al.* Diyabetik ayak enfeksiyonlarının güncel sürveyans sonuçlarıyla değerlendirilmesi [Özet]. *In: V. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu* (3-6 Mayıs 2018, Selçuk, İzmir) *Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2018: 124-6.
30. Çomoğlu Ş. Diyabetik ayak infeksiyonu tanısıyla takip edilen hastalarımızın değerlendirilmesi [Özet]. *In: V. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu* (3-6 Mayıs 2018, Selçuk, İzmir) *Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2018: 83-4.
31. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Infection in superficial diabetic foot ulcers. *Clin Infect Dis.* 1997; 25(Suppl. 2): 184-5.
32. Xu L, McLennan SV, Lo L, *et al.* Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2007; 30(2): 378-80. **[CrossRef]**
33. Ramakant P, Verma AK, Misra R, *et al.* Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia.* 2011; 54(1): 58-64. **[CrossRef]**
34. Raja NS. Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: a retrospective study of 194 cases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007; 40(1): 39-44.
35. Mert G, Metin S, Yıldız Ş, Karakuzu E, Çakmak T. Diyabetik ayak ülseri nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi planlanan hastalarda yara kültürü ile tespit edilen enfeksiyon ajanları. *TAF Prev Med Bull* 2012; 11(2): 205-10. **[CrossRef]**
36. Kara Z, Örmen B, Türker N, *et al.* Diyabetik ayak infeksiyonlarının klinik ve bakteriyolojik olarak değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2014; 27(1): 21-5. **[CrossRef]**
37. Örmen B, Türker N, Vardar İ, *et al.* Diyabetik ayak infeksiyonlarının klinik ve bakteriyolojik değerlendirilmesi. *İnfeks Derg.* 2007; 21(2): 65-9.
38. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V, *et al.* Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: a prospective multi-center study. *J Diabetes Complications.* 2016; 30(5): 910-6. **[CrossRef]**
39. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, *et al.* Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis.* 2018; 70: 10-4. **[CrossRef]**
40. Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, *et al.* Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(8): 1252-7. **[CrossRef]**
41. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, *et al.* Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med.* 2004; 21(7): 710-5. **[CrossRef]**
42. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, *et al.* Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2008; 34(4 Pt. 1): 363-9.
43. Vatan A, Saltoglu N, Yemisen M, *et al.* Association between biofilm and multi/extensive drug resistance in diabetic foot infection. *Int J Clin Pract.* 2018; 72(3): e13060.